

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
99 (2) 201-204 (1979)

UDC 547.857.2.04 : 547.261.04

Purine 誘導体に関する研究 (第 2 報¹⁾) 6-(Methylsulfonyl)-9-phenyl-9H-purine について

林 英作, 島田典招
静岡薬科大学²⁾

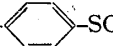
Purines. II.¹⁾ On 6-(Methylsulfonyl)-9-phenyl-9H-purine

EISAKU HAYASHI and NORIAKI SHIMADA
Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received May 30, 1978)

Heating of 6-(methylsulfonyl)-9-phenyl-9H-purine (I) with dilute sulfuric acid or acetic acid results in its decomposition into 9-phenyl-9H-purin-6-ol (II). The methylsulfonyl group in I easily undergoes nucleophilic substitution with hydroxide, methoxide, phenoxide, aniline, 2-furfurylamine, and hydrazine to respectively form II₁, 6-methoxy-(II₂), 6-phenoxy-(II₃), 6-anilino (III₁), 6-(2-furfurylamino)-(III₂), and 6-hydrazino-9-phenyl-9H-purine (III₃). I also reacts with pyrrole in the presence of sodium amide to form 6-(1-pyrrolyl)-9-phenyl-9H-purine (III₄). I also reacts with malononitrile, ethyl cyanoacetate, phenylacetonitrile, acetylacetone, and acetophenone in dimethyl sulfoxide, in the presence of potassium hydroxide, to respectively afford 9-phenyl-9H-purine-6-malononitrile (IV₁), ethyl α-cyano-9-phenyl-9H-purine-6-acetate (IV₂), α, 9-di-phenyl-9H-purine-6-acetonitrile (IV₃), 3-(9-phenyl-9H-purin-6-yl)-2,4-pentanedione (IV₄), and 2-(9-phenyl-9H-purin-6-yl)acetophenone (IV₅). This reaction can be utilized for introduction of a carbon chain into the 6-position of the purine ring.

Keywords—6-(methylsulfonyl)-9-phenyl-9H-purine; nucleophilic substitution of methylsulfonyl group; O-nucleophile; N-nucleophile; C-nucleophile; syntheses of 6-substituted 9-phenyl-9H-purine

π 電子欠乏部位にある CH₃-SO₂- 基が各種の求核試薬によって容易に置換される事は 2-(methylsulfonyl)quinoxaline,³⁾ 1-(methylsulfonyl)phthalazine,⁴⁾ 4-(methylsulfonyl)cinnoline⁵⁾ 等の (methylsulfonyl)benzodiazine について報告してきた。また 4-(p-tolylsulfonyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine⁶⁾ の CH₃--SO₂- 基も同様の反応性を示す事を報告した。

Purine 環 6 位の CH₃-SO₂- 基が酸による加水分解によって -OH 基に変化する事は 6-(methylsulfonyl)purine について池原ら⁷⁾ により報告されており, またアンモニアあるいはアミンによって置換される事は 2,6-bis- あるいは 2,6,8-tris-(methylsulfonyl)purine について R.K. Robins ら,⁸⁾ および池原ら⁷⁾ により報告されている。表題の化合物 6-(methylsulfonyl)-9-phenyl-9H-purine (I) の CH₃-SO₂- 基も同様の反応性を示して各種の求核試薬による置換が可能であろう事は容易に推測され, 特にカルバニオンによる置換が可能であれば purine 環 6 位に炭素鎖を導入する反応として合成化学的にも利用し得るものと考え, I における CH₃-SO₂- 基の求核試薬による置

1) 第 1 報: 林 英作, 島田典招, 松岡芳幸, 薬誌, 99, 114 (1979).

2) Location: 2-2-1 Oshika, Shizuoka-shi, 422, Japan.

3) 林英作, 宮城島利一, 薬誌, 87, 826 1103 (1967); 88, 303 (1968).

4) 大石悦男, 薬誌, 89, 959 (1969).

5) 林英作, 渡部誉子, 薬誌, 88, 94, 593, 750 (1969).

6) 林英作, 東野武郎, 鈴木紳一, 薬誌, 98, 89 (1978).

7) M. Ikehara, A. Yamazaki, T. Fujieda, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 10, 1075 (1962).

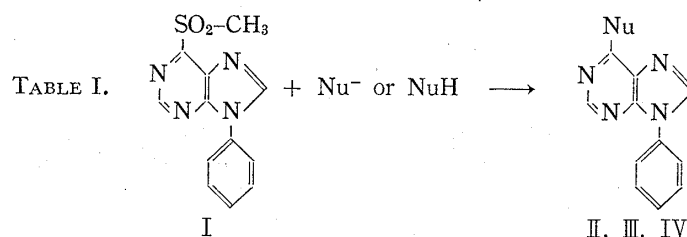
8) W. Noell, R.K. Robins, J. Am. Chem. Soc., 81, 5997 (1959).

換反応について検討を行った。

まず I は希硫酸あるいは酢酸等の酸と加熱すると容易に加水分解をうけて 9-phenyl-9*H*-purin-6-ol (II₁) に変化する。また水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムフェノキシドと加熱すると *O*-nucleophile として水酸イオン、メトキシドイオン、フェノキシドイオンによる置換が容易に行われて II₁, 6-methoxy-(II₂) あるいは 6-phenoxy-9-phenyl-9*H*-purine (II₃) を生成する。

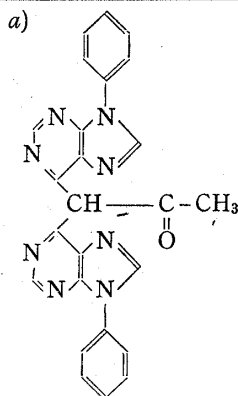
次に *N*-nucleophile として aniline, 2-furfurylamine, hydrazine によっても容易に置換は行われて, 6-anilino-(III₁), 6-(2-furfurylamino)-(III₂), 6-hydrazino-9-phenyl-9*H*-purine (III₃) を生成する。またナトリウムアミドの存在下において pyrrole とも反応し 6-(pyrrol-1-yl)-9-phenyl-9*H*-purine (III₄) を生成する。

さいごに *C*-nucleophile としてカルバニオンによる置換は次のようにして行った。すなわちカルバニオンを生成し得る所謂活性メチレン化合物あるいはケトンと共に、塩基として水酸化カリウムを用い、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中で 80—90° で 1 時間攪拌下に反応を試みた。その結果, malononitrile, ethyl cyanoacetate, phenylacetoneitrile を用いた場合にはそれぞれ好収率で 9-phenyl-9*H*-purine-6-malononitrile (IV₁), ethyl α-cyano-9-phenyl-9*H*-purine-6-acetate (IV₂), α, 9-diphenyl-9*H*-purine-6-acetonitrile (IV₃) を得た。Acetylacetone を用いた場合には予期した 3-(9-phenyl-9*H*-purin-6-yl)-2,4-pentanedione (IV₄) の外に 1-(9-phenyl-9*H*-purin-6-yl)-2-propanone (IV₅) および II₁ が副生成物として得られた。Acetophenone を用いた場合には 2-(9-phenyl-9*H*-purin-6-yl)acetophenone (IV₅) は低収率ながら得られたが, acetone を用いた場合には IV₆ の生成は微量で, IV₆ にもう 1 分子の I が反応したと推定される 1,1-bis(9-phenyl-9*H*-purin-6-yl)-2-propanone (IV₆') が得られた。



Reaction No.	Products -Nu	mp (°C)	Appearance (Recrystn. solvent)	Formula
II ₁ ^{b)}	-OH	>300	Colorless scales (MeOH)	C ₁₁ H ₈ N ₄ O
II ₂	-OCH ₃	164—164.5	Colorless needles (MeOH)	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O
II ₃	-O-	180—182	Colorless needles (MeOH)	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O
III ₁	-NH-	171—172	Colorless scales (MeOH)	C ₁₇ H ₁₃ N ₅
III ₂	-NH-CH ₂ -	128—129	Colorless needles (MeOH)	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O
III ₃	-NHNH ₂	201—202	Colorless needles (MeOH)	C ₁₁ H ₁₀ N ₆
III ₄		181—182	Colorless needles (MeOH)	C ₁₅ H ₁₁ N ₅
IV ₁	NC-CH ₂ -CN	>300	Colorless needles (MeOH)	C ₁₄ H ₈ N ₆
IV ₂	NC-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	279 (dec.)	Colorless scales (MeOH)	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂
IV ₃	-CH ₂ -CN	226—228	Yellowish scales (MeOH)	C ₁₉ H ₁₃ N ₅
IV ₄	CH ₃ CO-CH ₂ -COCH ₃	156—156.5	Colorless needles (petr. benzine-benzene)	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂
IV ₅	-CH ₂ -CO-	223.5—224.5	Yellow needles (MeOH)	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O
IV ₆	-CH ₂ -CO-CH ₃	175—175.5	Colorless needles (MeOH)	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O
IV ₆ ' ^{a)}		253 (dec.)	Yellow powders (MeOH)	C ₂₅ H ₁₈ N ₈ O

Analysis (%)						IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	MS $m/e: M^+$
Calcd.			Found				
C	H	N	C	H	N		
63.70	4.46	24.77	63.55	4.50	24.80	1690 ($>\text{C}=\text{O}$) 2600—3100 ($-\text{NH}-$)	226
70.82	4.20	19.44	70.66	4.30	19.49	—	288
71.06	4.56	24.38	70.91	4.60	24.32	3400 ($-\text{NH}-$)	287
65.97	4.50	24.04	65.80	4.58	24.07	3260 ($-\text{NH}-$)	291
58.39	4.46	37.15	58.52	4.51	36.93	2900—3300 ($-\text{NH}-\text{NH}_2$)	226
68.95	4.24	26.81	68.86	4.32	26.87	—	261
64.61	3.10	32.29	64.65	3.06	32.06	2000, 2220 ($-\text{CN}$) 3200 ($-\text{NH}-$)	260
62.53	4.26	22.79	62.54	4.26	22.81	1680 ($-\text{C}-\text{O}-$) 2210 ($-\text{CN}$)	307
						O	
73.29	4.21	22.50	73.42	4.28	22.33	2190 ($-\text{CN}$) 3240 ($-\text{NH}-$)	311
65.29	4.80	19.04	65.14	4.76	19.19	1585 ($>\text{C}=\text{O}$)	294
72.60	4.49	17.83	72.32	4.54	17.84	1660 ($>\text{C}=\text{O}$)	314
66.65	4.79	22.21	66.52	4.81	22.33	1670 ($>\text{C}=\text{O}$)	252
67.26	4.06	25.10	67.04	4.06	24.99	1620 ($>\text{C}=\text{O}$)	446



実験の部

6-(Methylsulfonyl)-9-phenyl-9H-purine (I) 無色針状結晶 (MeOH より). mp 179—180°. ⁹⁾

I と希硫酸との反応 I 300 mg を 10% H_2SO_4 6 ml に溶かし, 90—100° で 1 hr 加熱. 冷後 10% K_2CO_3 で中和, 析出した結晶を MeOH から再結晶. 9-Phenyl-9H-purin-6-ol (II_1)¹⁰⁾ を得る. 収量 213 mg (92%).

I と酢酸との反応 I 300 mg を AcOH 4 ml に溶かし, 90—100° で 1 hr 加熱. 後減圧下に濃縮, 水を加え析出した結晶を MeOH から再結晶. II_1 を得る. 収量 215 mg (93%).

I と水酸化ナトリウムとの反応 I 300 mg をジオキサン 3 ml に溶かし, 2N NaOH 3 ml を加え, 90—100° で 1 hr 加熱. 後減圧下に濃縮, AcOH で中和, 析出した結晶を MeOH から再結晶. II_1 を得る. 収量 214 mg (92%).

I とナトリウムメトキシドとの反応 Na 62 mg を MeOH 20 ml に溶かし, これに I 500 mg を溶かして 30 min 加熱還流. 後溶媒を留去, 水を加えて析出した結晶を, MeOH から再結晶. 6-Methoxy-9-phenyl-9H-purine (II_2) を得る. 収量 360 mg (87%).

I とナトリウムフェノキシドとの反応 Na 62 mg を EtOH 20 ml に溶かし, これに $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ 338 mg, I 500 mg を加えて 1 hr 加熱還流. 後溶媒を留去, 水を加えて析出した結晶を MeOH から再結晶. 6-Phenoxy-9-phenyl-9H-purine (II_3) を得る. 収量 367 mg (70%).

I と Aniline との反応 I 500 mg を EtOH 20 ml に溶かし, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ 251 mg を加えて 6 hr 加熱還流, 後濃縮, 放冷して析出した結晶を MeOH から再結晶. 6-Anilino-9-phenyl-9H-purine (III_1) を得る. 収量 438 mg (84%).

9) 林 英作, 島田典招, 宮下 晶, 薬誌, **96**, 1370 (1976).

10) S.M. Greenberg, L.O. Ross, R.K. Robins, *J. Org. Chem.*, **24**, 1314 (1959).

I と 2-Furfurylamine との反応 I 500 mg を EtOH 20 ml に溶かし, 2-furfurylamine 262 mg を加えて 2 hr 加熱還流, 後濃縮して析出した結晶を MeOH から再結晶. 6-(2-Furfurylamino)-9-phenyl-9H-purine (III₂) を得る. 収量 354 mg (67%).

I と Hydrazine との反応 I 500 mg を EtOH 40 ml に溶かし, H₂N-NH₂·H₂O 135 mg を加えて 1 hr 加熱還流, 後濃縮して析出した結晶を MeOH から再結晶. 6-Hydrzaino-9-phenyl-9H-purine (III₃) を得る. 収量 367 mg (89%).

I と Pyrrole との反応 I 500 mg をジメチルホルムアミド (DMF) 4 ml に溶かし, pyrrole 181 mg, NaNH₂ 500 mg を加え, 100° で 2 hr 攪拌. 後水にあげ析出した結晶を MeOH から再結晶. 6-(Pyrrol-1-yl)-9-phenyl-9H-purine (III₄) を得る. 収量 251 mg (53%).

I と Malononitrile との反応 I 500 mg をジメチルスルホキシド (DMSO) 8 ml に溶かし CH₂(CN)₂ 238 mg, KOH 224 mg を加えて, 80—90° で 1 hr 攪拌. 後水にあげ AcOH で中和, 析出した結晶を MeOH から再結晶. 9-phenyl-9H-purine-6-malononitrile (IV₁) を得る. 収量 395 mg (83%).

I と Ethyl Cyanoacetate との反応 I 500 mg を DMSO 8 ml に溶かし, NC-CH₂-COOEt 407 mg, KOH 224 mg を加えて, 80—90° で 1 hr 攪拌. 前同様に処理. Ethyl α-cyano-9-phenyl-9H-purine-6-acetate (IV₂) を得る. 収量 488 mg (87%).

I と Phenylacetonitrile との反応 I 500 mg を DMSO 8 ml に溶かし, PhCH₂CN 421 mg, KOH 224 mg を加えて, 80—90° で 1 hr 攪拌. 前同様に処理. α, 9-Diphenyl-9H-purine-6-acetonitrile (IV₃) を得る. 収量 463 mg (81%).

I と Acetylacetone との反応 I 500 mg を DMSO 8 ml に溶かし, Ac₂CH₂ 360 mg, KOH 224 mg を加えて, 80—90° で 1 hr 攪拌. 後水にあげ AcOH で中和, 析出した結晶を濾取, 濾液は CHCl₃ で抽出. 結晶はベンゼンで温浸, 不溶物と溶液とに分ける. 不溶物は MeOH から再結晶. II₁ を得る. 収量 48 mg (12%). ベンゼン溶液と CHCl₃ 抽出液は合わせ Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を留去, 残渣は SiO₂ カラムを通して分離精製. CHCl₃ により 3-(9-phenyl-9H-purin-6-yl)-2,4-pentanedione (IV₄), 1-(9-phenyl-9H-purin-6-yl)-2-propanone (IV₆) の順に溶出される. 収量 IV₄ 251 mg (47%), IV₆ 30 mg (6%).

I と Acetophenone との反応 I 500 mg を DMSO 8 ml に溶かし, C₆H₅COCH₃ 432 mg, KOH 224 mg を加えて 80—90° で 1 hr 攪拌. 前同様に処理, SiO₂ カラムを通して精製, CHCl₃ により溶出. 2-(9-phenyl-9H-purin-6-yl)acetophenone (IV₅) を得る. 収量 130 mg (23%).

I と Acetone との反応 I 500 mg を DMSO 8 ml に溶かし, MeAc 1 ml, KOH 224 mg を加えて, 80—90° で 1 hr 攪拌. 前同様に処理, SiO₂ カラムを通して精製, CHCl₃ により IV₆ が, ついで MeOH により 1,1-bis(9-phenyl-9H-purin-6-yl)-2-propanone (IV₆') が溶出される. 収量 IV₆ 微量, IV₆' 93 mg (23%).

謝辞 本研究の研究費の一部は昭和52年度文部省科学研究費 (がん特別研究 (I)) によった. 元素分析を施行された北村久代氏に感謝する.